

Resumen # 1020

Activación de señales anti proliferativas para el tratamiento de tumores hipofisarios

<sup>1</sup>Picech F, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Mukdsi J, <sup>1</sup>Torres A, <sup>1</sup>Petiti J

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA- CONICET). UNC

**Área:**

Básica

**Resumen:**

Una de las terapias farmacológicas empleada en adenomas hipofisarios está dirigida a la estimulación de receptores de somatostatina (SSTRs), que inhiben la proliferación celular y secreción hormonal. Sin embargo, el 50% de los pacientes manifiestan resistencia al análogo de somatostatina, octreotida (OCT), evidenciando la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. Nuestro objetivo fue analizar si el efecto inhibitorio de OCT sobre la proliferación y secreción es potenciado en co-incubación con TGF $\beta$ 1.

Mediante inmunohistoquímica y western blot observamos que la expresión de los receptores SSTRs (SSTR2 y SSTR5) T $\beta$ Rs (T $\beta$ RI y T $\beta$ RII) está disminuida en diferentes tipos de tumores hipofisarios humanos [6 adenomas hipersecretantes de GH, 2 adenomas hipersecretantes de ACTH y 9 adenomas no funcionales (NFPA)] en comparación a hipófisis normales (n=7). El trabajo cuenta con la aprobación del comité de ética (Repis N° 37/2014). A continuación, se realizaron cultivos de la línea celular tumoral adenohipofisaria GH3 y cultivo primario de un tumor humano NFPA. Las células fueron tratadas con OCT (10 and 100 nM), TGF $\beta$ 1 (4 mg/ml) o la combinación de ambos por 24h. La co- incubación de OCT/TGF $\beta$ 1 disminuyó significativamente la proliferación celular (cuantificada por Ki67) y la secreción de PRL (ensayo de RIA) en comparación a los tratamientos individuales. Además, estos efectos estuvieron asociados a un incremento significativo de los niveles de ARNm de T $\beta$ RI, SSTR2 y SSTR5 (cuantificados por qPCR). Finalmente, observamos que la sobreexpresión de SSTR2, por transfecciones transientes, disminuyó significativamente la proliferación de células GH3, efecto que fue potenciado cuando las células fueron tratadas con el estímulo combinado OCT/TGF $\beta$ 1.

Estos resultados sugieren un posible crosstalk entre OCT y TGF $\beta$ 1 que modula la proliferación celular y secreción hormonal, representado una estrategia farmacológica prometedora para pacientes con adenomas hipofisarios resistentes a análogos de SST.

**Palabras Clave:**

ADENOMAS HIPOFISARIOS, SSTRs, TGFB

Combination of anti-proliferative signalling activation for the treatment of pituitary tumors

<sup>1</sup>Picech F, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Mukdsi J, <sup>1</sup>Torres A, <sup>1</sup>Petiti J

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA- CONICET). UNC

**Abstract:**

Current therapies for pituitary adenomas focus on stimulating somatostatin receptors (SSTRs) that inhibit cell proliferation and hormone secretion. However, half of patients become resistant to the SST analogue Octreotide (OCT), with the search for alternative strategies that overcome such resistance deserving investigation. Here, we analysed the anti-proliferative TGF $\beta$ 1 signalling in combination with SST activation as a way to effectively control cell proliferation and hormone secretion.

First, the expression of SSTRs (SSTR2 and SSTR5) and T $\beta$ Rs (T $\beta$ RI, T $\beta$ RII) were found to be downregulated in different types of human pituitary tumours (6 GH-, 2 ACTH-secreting and 9 non-functioning pituitary adenomas -NFPA), compared to normal pituitaries (n=7) by IHC and western blot, suggesting a (lack of) receptor-mediated hyporesponsiveness. Then, GH3 somatolactotroph NFPA human derived and pituitary tumour cells were treated in vitro with OCT (10 and 100 nM), TGF $\beta$ 1 (4 mg/ml) or a combination of both stimuli for 24h. The co-incubation of OCT/TGF $\beta$ 1 increased mRNA expression of T $\beta$ RI, SSTR2, and SSTR5 (by qPCR), being correlated to a decrease in cell proliferation (Ki67 quantification) and PRL secretion (by RIA) comparing to single treatments. Finally, the transient transfection to overexpress SSTR2 induced a significant decrease in GH3 proliferation, as measured by BrdU incorporation, with an additional reduction when these cell were stimulated with OCT/TGF $\beta$ 1 combination.

These findings suggest a possible crosstalk between somatostatin analogues and TGF $\beta$ 1 modulating both cell proliferation and hormonal secretion in pituitary adenomas, with such interaction representing a promising approach in the context of tumour resistance.

**Keywords:**

PITUITARY ADENOMAS, SSTR, Proliferation, hormone secretion, therapeutic targets.